

⑤

Int. Cl. 2:

**C 07 C 103/44**

C 07 C 103/737

C 07 C 102/00

A 61 K 31/165

⑱ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**DEUTSCHES PATENTAMT**



**DE 27 20 915 A 1**

⑪

# **Offenlegungsschrift 27 20 915**

⑫

Aktenzeichen:

P 27 20 915.0

⑬

Anmeldetag:

10. 5. 77

⑭

Offenlegungstag:

23. 11. 78

⑮

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

⑥

Bezeichnung:

Neue 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane, Verfahren zur Herstellung derselben und Arzneimittel

⑦

Anmelder:

Kali-Chemie Pharma GmbH, 3000 Hannover

⑧

Erfinder:

Liepmann, Hans, Dipl.-Chem. Dr.; Hüschens, Rolf, Dipl.-Chem. Dr.;  
3000 Hannover; Milkowski, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr., 3167 Burgdorf;  
Zeugner, Horst, Dipl.-Chem. Dr.; Heinemann, Henning, Dipl.-Chem. Dr.;  
3000 Hannover; Wolf, Klaus-Ullrich, Dr., 3165 Hänigsen; Hell, Insa, Dr.;  
Hempel, Reinhard, Dr.med.; 3000 Hannover

⑨

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE-OS 24 11 885

= FR 22 21 144

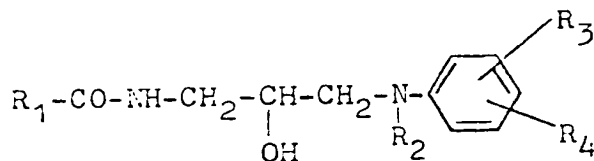
DE-OS 23 14 993

DE-OS 23 03 427

**DE 27 20 915 A 1**

Patentansprüche

1. Neue 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane der allgemeinen Formel I



wobei  $R_1$  ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, ein 1,3-Pentadien-1-ylrest, ein Cycloalkyl- oder Cycloalkylmethylenrest mit jeweils 3 bis 7 Ringkohlenstoffatomen, welche gegebenenfalls mit einer Methylgruppe substituiert sind, ein Cycloalken- oder Cycloalkenmethylenrest mit jeweils 5 bis 7 Ringkohlenstoffatomen, welche gegebenenfalls mit einer Methylgruppe substituiert sind, ein Adamantyl- oder Adamantylmethylenrest ist,  $R_2$  ein Wasserstoffatom, ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder ein Methoxyäthylrest ist,  $R_3$  und  $R_4$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen,  $C_1-C_3$ -Alkyl- oder  $C_1-C_3$ -Alkoxyreste darstellen,

oder wobei  $R_1$  Phenylmethylen, Phenyläthylen, 3,4-Dimethoxyphenylmethylen, 3,4-Dimethoxyphenyläthylen oder ein 2,3- oder 4-Pyridylrest,  $R_2$  Methyl,  $R_3$  ein Wasserstoffatom und  $R_4$  ein Wasserstoffatom oder 4-Halogen ist, oder wobei  $R_1$  2-Furyl,  $R_2$

Methyl,  $R_3$  ein Wasserstoffatom,  $R_4$  2- oder 3-Fluor ist oder  $R_3$  und  $R_4$  3,4-Dichlor oder 3,4-Dimethoxy sind, oder  $R_1$  2-Furyl,  $R_2$  Methoxyäthyl,  $R_3$  Wasserstoff und  $R_4$  4-Chlor ist

sowie deren Säureadditionsverbindungen.

2.  $N_1$ -Acetyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
3.  $N_1$ -Propionyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
4.  $N_1$ -Butyryl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
5.  $N_1$ -Butyryl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
6.  $N_1$ -Butyryl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
7.  $N_1$ -Isobutyryl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
8.  $N_1$ -Valeryl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
9.  $N_1$ -Hexanoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
10.  $N_1$ -(3,3-Dimethylacryloyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.

11.  $N_1$ -(2,2-Dimethylpropionyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
12.  $N_1$ -Isovaleryl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
13.  $N_1$ -Hexanoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
14.  $N_1$ -Hexanoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
15.  $N_1$ -Diäthylacetyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
16.  $N_1$ -Heptanoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
17.  $N_1$ -Capryloyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
18.  $N_1$ -(2-Äthylhexanoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
19.  $N_1$ -Nonanoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
20.  $N_1$ -Hexadecanoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
21.  $N_1$ -Octadecanoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.

22.  $N_1$ -(6-Heptenoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
23.  $N_1$ -(2,4-Hexadienoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl -2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
24.  $N_1$ -(3-Hexenoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
25.  $N_1$ -Cyclopropylcarbonyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
26.  $N_1$ -Cyclobutylcarbonyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
27.  $N_1$ -Cyclopentylcarbonyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
28.  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
29.  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -(2-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
30.  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -(3-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
31.  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -(2-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
32.  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.

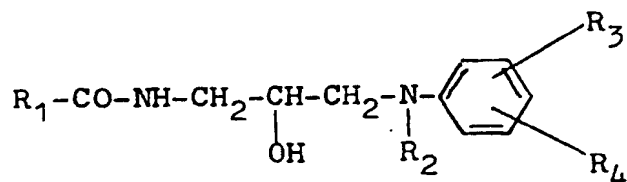
33.  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -(3-chlor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
34.  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -(2,6-dimethylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
35.  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ - $R_3$ -2-hydroxy-1,3-diaminopropan, worin  $R_3$  Phenyl, 4-Methylphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Fluorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 4-Methoxyphenyl oder 3,4-Dimethoxyphenyl bedeutet.
36.  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ - $R_2$ - $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan, worin  $R_2$  Äthyl, Propyl, Isopropyl oder Methoxyäthyl bedeutet.
37.  $N_1$ -(1-Methylcyclohexylcarbonyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
38.  $N_1$ -Cyclohexylacetyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
39.  $N_1$ -Cyclohexylacetyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(3,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
40.  $N_1$ -(3-Cyclohexen-1-yl-carbonyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
41.  $N_1$ -Cycloheptylcarbonyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
42.  $N_1$ -(1-Adamantylcarbonyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.

43.  $N_1$ -(1-Adamantylacetyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
44.  $N_1$ -(1-Adamantylacetyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
45.  $N_1$ -Phenacetyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ - $R_3$ -2-hydroxy-1,3-diaminopropan, worin  $R_3$  Phenyl, 4-Fluorphenyl oder 4-Chlorphenyl bedeutet.
46.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
47.  $N_1$ -Cinnamoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ - $R_3$ -2-hydroxy-1,3-diaminopropan, worin  $R_3$  Phenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl bedeutet.
48.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxycinnamoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
49.  $N_1$ -Nicotinoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
50.  $N_1$ -Isonicotinoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
51.  $N_1$ -Picolinoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.
52.  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ - $R_3$ -2-hydroxy-1,3-diaminopropan, worin  $R_3$  2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl oder 3,4 Dimethoxyphenyl bedeutet.
53.  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -(2-methoxyäthyl)- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.

- 47 57

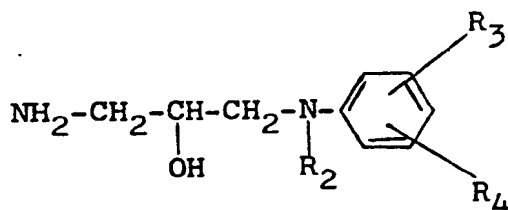
2720915

54. Verfahren zur Herstellung der neuen 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane der allgemeinen Formel I

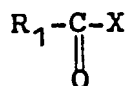


wobei  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  die oben angeführte Bedeutung haben, oder deren Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) ein 2-Hydroxy-1,3-diaminopropan der allgemeinen Formel II



wobei  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  die obengenannte Bedeutung haben, mit einem Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel III



wobei  $\text{R}_1$  die obengenannte Bedeutung hat und X Halogen, eine niedermolekulare Alkoxygruppe oder  $\text{O}-\text{CO}-\text{Y}$  ist, worin Y  $\text{R}_1$  oder eine niedermolekulare Alkoxygruppe bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen  $-10^\circ\text{C}$  und dem Siedepunkt des eingesetzten Lösungsmittels

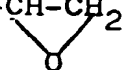


bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck zur Umsetzung bringt oder

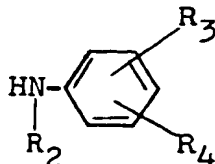
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



in welcher  $R_1$  die obengenannte Bedeutung hat und Z  $-CH(OH)-CH_2$ -Halogen, vorzugsweise die Äthylenchlorhydrin-  
gruppe, oder  $-CH-CH_2$  ist, mit einem Anilin der allgemei-



nen Formel V



in welcher  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die obengenannte Bedeutung haben, in Gegenwart eines Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen  $20^{\circ}C$  und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, aber höchstens  $150^{\circ}C$ , umsetzt, gegebenenfalls die Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher  $R_2$  ein Wasserstoffatom bedeutet, durch nachträgliche Alkylierung in an sich bekannter Weise in die Verbindung der allgemeinen Formel I überführt, in welcher  $R_2$  den gewünschten Alkylrest darstellt, anschließend die freie Base isoliert und gegebenenfalls in die gewünschte Säureadditionsverbindung überführt.

55. Verfahren nach Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung des 2-Hydroxy-1,3-diaminopropans der allgemeinen Formel II mit dem Carbonsäurederivat der all-

gemeinen Formel III in Gegenwart eines säurebindenden Reagenzes, nämlich Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Triäthylamin oder Pyridin, durchführt und gegebenenfalls das im Überschuß eingesetzte tertiäre Amin als Lösungsmittel verwendet.

56. Verfahren nach Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung des 2-Hydroxy-1,3-diaminopropans der Formel II mit dem Carbonsäurederivat III, in welchem X eine niedermolekulare Alkoxygruppe bedeutet, in einem geschlossenen Gefäß durchführt und gegebenenfalls den im Überschuß eingesetzten Ester als Lösungsmittel verwendet.
57. Verfahren nach Anspruch 56, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart eines Metallalkoholats durchführt.
58. Verfahren nach Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung der Verbindung der Formel IV, in welcher Z die Bedeutung  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{Chlor}$  hat, mit einem Überschuß des Anilins der Formel V bei Temperaturen zwischen  $80$  und  $150^\circ\text{C}$  umsetzt.
59. Verfahren nach Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung der Verbindung der Formel IV, in welcher Z die Bedeutung  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{Chlor}$  hat, in Gegenwart eines säurebindenden Reagenzes, nämlich Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, durchführt.

60. Verfahren nach Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung der Verbindung IV, in welcher Z eine Äthylenepoxygruppe bedeutet, mit dem Anilin der Formel V in einem inerten Lösungsmittel, nämlich Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Äther, Dioxan, Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol, Xylol, Sulfolan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid durchführt.
61. Verfahren nach Anspruch 60, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart von Eisessig durchführt.
62. Arzneimittel, bestehend aus einer oder mehreren Verbindungen gemäß Anspruch 1 und üblichen Träger- und Hilfsstoffen.

809847/0070

11

2720915

Kali-Chemie Pharma GmbH  
3000 Hannover

Neue 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane,  
Verfahren zur Herstellung derselben und Arzneimittel

6.5.1977  
Z1-PA.Dr.Ha/Ka

809847/0070

Patentanmeldung

Neue 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane

Die Erfindung betrifft neue 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane, deren pharmakologisch verträgliche Salze, Verfahren zu deren Herstellung sowie diese Verbindungen als Wirkstoff enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

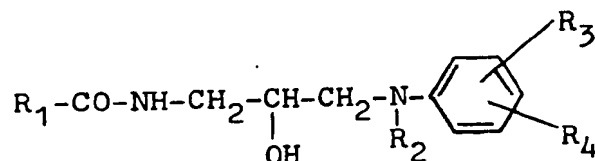
1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane sind bisher in den deutschen Offenlegungsschriften 2 221 558 und 2 314 993 beschrieben worden und stellen dort wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Benzodiazepin- und Benzodiazocinderivaten dar, welche das Zentralnervensystem beeinflussen und auf Grund ihrer Eigenschaften als Tranquillizer, Sedativa oder Anticonvulsiva dienen können. Eine selbständige pharmakologische Wirkung ist für diese 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane nicht beschrieben worden.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane mit wertvollen pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften zu schaffen.

Überraschenderweise wurde nämlich gefunden, daß die neuen 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane einen ulkustherapeutischen Effekt besitzen, ohne daß Einflüsse auf die Magense-

kretion und das Zentralnervensystem gegeben sind.

Die neuen 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane besitzen die allgemeine Formel I



wobei  $R_1$  ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, ein 1,3-Pentadien-1-ylrest, ein Cycloalkyl- oder Cycloalkylmethylenrest mit jeweils 3 bis 7 Ringkohlenstoffatomen, welche gegebenenfalls mit einer Methylgruppe substituiert sind, ein Cycloalken- oder Cycloalkenmethylenrest mit jeweils 5 bis 7 Ringkohlenstoffatomen, welche gegebenenfalls mit einer Methylgruppe substituiert sind, ein Adamantyl- oder Adamantylmethylenrest ist,  $R_2$  ein Wasserstoffatom, ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder ein Methoxyäthylrest ist,  $R_3$  und  $R_4$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen,  $C_1-C_3$ -Alkyl- oder  $C_1-C_3$ -Alkoxyreste darstellen,

oder wobei  $R_1$  Phenylmethylen, Phenyläthylen, 3,4-Dimethoxyphenylmethylen, 3,4-Dimethoxyphenyläthylen oder ein 2,3- oder 4-Pyridylrest,  $R_2$  Methyl,  $R_3$  ein Wasserstoffatom und  $R_4$  ein Wasserstoffatom oder 4-Halogen ist,

oder wobei  $R_1$  2-Furyl,  $R_2$  Methyl,  $R_3$  ein Wasserstoffatom,  $R_4$  2- oder 3-Fluor ist oder  $R_3$  und  $R_4$  3,4-Dichlor oder 3,4-Dimethoxy sind, oder  $R_1$  2-Furyl,  $R_2$  Methoxyäthyl,  $R_3$  Wasserstoff und  $R_4$  4-Chlor ist

sowie deren Säureadditionsverbindungen.

Als gerade oder verzweigte Alkylreste für  $R_1$  kommen beispielsweise in Frage: Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, 2-Butyl, 2-Methylpropyl, tert.-Butyl, Pentyl, 2-Pentyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 3-Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, Neopentyl, Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 1,1-Dimethylbutyl, Heptyl, 2-Heptyl, 3-Heptyl, 4-Heptyl, Octyl, 3,4,4-Trimethylpentyl, 1-Methyl-1-äthylpentyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Nonadecyl oder Eicosyl. Bevorzugt werden die Alkylreste mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen.

Geeignete Alkenylreste sind beispielsweise Vinyl, 1-Propen-1-yl, Allyl, 3-Buten-1-yl, 2,2-Dimethylvinyl, 1,2-Dimethylvinyl, 1-Penten-1-yl, 1-Hexen-1-yl, 4-Hexen-1-yl, 1-Hepten-1-yl, 5-Hepten-1-yl; der bevorzugte Alkylrest mit 5 Kohlenstoffatomen kann auch als 1,3-Pentadien-1-ylrest 2 Doppelbindungen enthalten.

Als Cycloalkylreste, welche gegebenenfalls über eine Methylen-Gruppe mit der Carboxamidgruppe verbunden sein können, eignen sich beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Diese Cycloalkyl- bzw. Cycloalkylmethylenreste können mit einer Methylgruppe substituiert sein. Beispielsweise kommen dafür in Frage: 1-Methylcyclopentyl, 1-Methylcyclohexyl, 1-Methylcycloheptyl. Für einfach ungesättigte Cycloalkenyl- bzw. Cycloalkenylmethylenreste kommen beispielsweise in Frage: 1-Cyclopenten-1-yl, (1-Cyclopenten-1-yl)-methy-

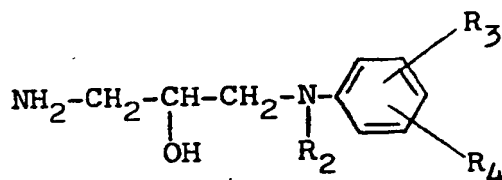
len, (2-Cyclopenten-1-yl)-methylen, 1-Cyclohexen-1-yl, 3-Cyclohexen-1-yl, (1-Cyclohexen-1-yl)-methylen, (3-Cyclohexen-1-yl)-methylen, 4-Cyclohepten-1-yl.

$R_2$  hat vorzugsweise die Bedeutung von Wasserstoff oder Methyl, kann aber auch die Bedeutung von Äthyl, Propyl, Isopropyl oder Methoxyäthyl haben.

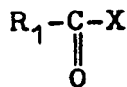
$R_3$  und  $R_4$  können gleich oder verschieden sein, wobei sie die Bedeutung Wasserstoff, Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor, aber auch Brom oder Jod, Alkyl, insbesondere Methyl, aber auch Äthyl, Propyl oder Isopropyl, oder Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, aber auch Äthoxy, Propoxy oder Isopropoxy haben können. Bevorzugt wird die Monosubstitution in 4-Stellung durch Fluor oder Chlor.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die neuen Verbindungen werden dadurch erhalten, daß man ein 2-Hydroxy-1,3-diaminopropan der allgemeinen Formel II



wobei  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die oben genannte Bedeutung haben, mit einem Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel III



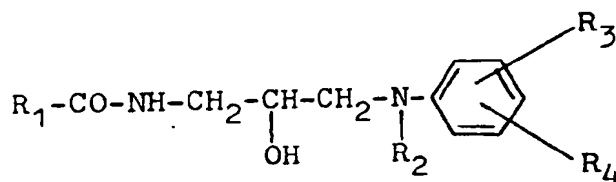
wobei  $R_1$  die obengenannte Bedeutung hat und  $X$  Halogen, eine niedermolekulare Alkoxygruppe oder  $\text{O-CO-Y}$  ist, worin  $Y$   $R_1$  oder eine niedermolekulare Alkoxygruppe bedeutet, in einem inerten



**809847/0070**

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können gewünschtenfalls durch Umsetzung mit anorganischen oder organischen Säuren nach an sich bekannten Methoden in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze übergeführt werden. Als Säuren haben sich beispielsweise Malonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Cyclohexylaminosulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Chlor- und Bromwasserstoffsäure oder Orthophosphorsäure als geeignet erwiesen.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropanen der allgemeinen Formel I.

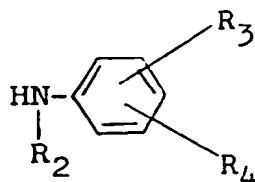


in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die oben genannte Bedeutung haben, ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel IV



in welcher  $R_1$  die oben genannte Bedeutung hat und Z  $-CH(OH)-CH_2-$  Halogen, vorzugsweise die Äthylenchlorhydringruppe, oder  $-\text{CH}-\text{CH}_2-$

ist, mit einem Anilin der allgemeinen Formel V



in welcher  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die oben genannte Bedeutung haben, in Gegenwart eines Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen  $20^{\circ}\text{C}$  und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, aber höchstens  $150^{\circ}\text{C}$ , umgesetzt.

Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Äther, Dioxan, Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol, Xylol, Sulfolan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäure-triamid bzw. Eisessig, durchgeführt.

Bei Verwendung einer Verbindung der Formel IV, in welcher Z die Bedeutung  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{-Halogen}$  hat, kann das im Überschuß eingesetzte Anilin der Formel V das Lösungsmittel ersetzen und die Umsetzung beispielsweise bei  $80 - 150^{\circ}\text{C}$  durchgeführt werden. Vorzugsweise wird man bei Temperaturen zwischen  $15 - 60^{\circ}\text{C}$  in Gegenwart eines Säureakzeptors, wie z.B. Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, arbeiten.

Die Umsetzung der Verbindung IV, wobei Z eine Äthylenepoxygruppe bedeutet, mit dem Anilin der allgemeinen Formel V kann beispielsweise bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels ausgeführt werden. Die Reaktion kann aber auch in Gegenwart eines Katalysators erfolgen. So kann die Umsetzung beispielsweise in Eisessig durchgeführt werden.

Ausgangsverbindungen der Formel IV, worin Z die Bedeutung von  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{-Halogen}$  hat, können beispielsweise durch Umsetzung von 2-Phenyl-5-chlormethyloxazolidin mit den aliphatischen oder cycloaliphatischen Säurechloriden, in welchen  $\text{R}_1$  die oben angegebene Bedeutung hat, in an sich bekannter Weise gewonnen werden (H.E.Carter et al., J.Amer.Chem.Soc. 75 S. 2503 (1955), M.Bergmann et al., Chem.Ber. 54 S. 1645 (1921)).

Ausgangsverbindungen der Formel IV, in welchen Z Epoxyäthyl ist, können z.B. entsprechend der Literaturstelle "Houben-Weyl", Methoden der Org. Chemie, 6/3, S. 374 ff., (1965), hergestellt werden, indem die 1,2-Halogenhydrine der Formel IV in Gegenwart einer starken Base, wie z.B. gepulvertem Natrium- oder Kaliumhydroxid, und eines inerten Lösungsmittels, wie Äther, Dioxan, Tetrahydrofuran, Benzol oder Toluol, bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur umgesetzt werden. Auch ohne vorherige Isolierung können die Epoxide IV entsprechend dem obigen Verfahren in die gewünschten 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane I übergeführt werden.

Die nach diesem Verfahren gewonnenen Verbindungen der Formel I, in welchen  $\text{R}_2$  die Bedeutung Wasserstoff hat, können durch nachträgliche Alkylierung in an sich bekannter Weise in die entsprechenden N-Alkylverbindungen übergeführt werden.

Durch Umsetzung mit anorganischen oder organischen Säuren können in an sich bekannter Weise die erhaltenen freien Basen der allgemeinen Formel I in die gewünschten Säureadditionssalze übergeführt werden. Aus den erhaltenen Säureadditionssalzen lassen sich die freien Basen isolieren.

Die neuen Verbindungen und ihre Salze weisen wertvolle therapeutische Eigenschaften auf, insbesondere zeigen sie eine ausgeprägte ulkushemmende Wirkung. Es ist bekannt, daß die Ätiologie des Ulkusleidens sehr komplexer Natur ist. Da mit den bisher gebräuchlichen Pharmaka jeweils nur Teilaspekte dieses vielschichtigen Geschehens beeinflußt werden, konnten auch nur begrenzte Erfolge erzielt werden (s. Blum, Schweiz. Med. Wochenschrift, 106 (1976) S. 1457).

Nach Demling (L. Demling, Klin. Gastroenterologie I, (1973), S. 202) ist im Falle der Magen- und Darmulzeration das Gleichgewicht der auf die Schleimhaut einwirkenden aggressiven und defensiven Faktoren gestört. Eine Therapie muß daher darauf ausgerichtet sein, dieses Gleichgewicht wieder herzustellen.

Bisherige therapeutische Bestrebungen zielten auf eine Reduktion der aggressiven Faktoren (Salzsäure, Pepsin) ab.

Anticholinergika, wie z.B. Atropin, haben sich vor allem wegen ihrer schon bei geringer Dosierung auftretenden Nebenwirkungen in der Ulkustherapie nicht durchgesetzt. Antazida haben keine heilungsfördernde Wirkung. Ihr therapeutischer Wert beschränkt sich auf die schmerzlindernde Komponente, die nach neueren Untersuchungen beim Ulcus duodeni bestritten wird (s. Blum a.a.O.). Die Abkömmlinge der Glycyrrhetinsäure sollen

einen ulkustherapeutischen Effekt besitzen. Schwerwiegende Nebenwirkungen, wie aldosteronähnliche Effekte mit Kaliumverlust, Natrium- und Wasser-Retention, limitieren jedoch die Möglichkeit einer breiten Anwendung. Psychopharmaka haben sich in der Ulkustherapie aus Mangel an Wirkung nicht durchsetzen können. Ihre ZNS-Wirkungen, wie Sedierung und Motilitätsbeeinflussung, sind zudem in der ambulanten Therapie unerwünscht.

Die vorliegenden neuen Verbindungen besitzen hingegen eine ausgeprägte direkte ulkushemmende Wirkung bei guter therapeutischer Breite, ohne daß die Magensekretion beeinflußt wird. So kommt es zu einer Wiederherstellung des durch die Erkrankung gestörten physiologischen Gleichgewichts an der Schleimhaut.

### Beschreibung der pharmakologischen Untersuchungsmethoden

#### 1. Akute Toxizität

Die akute 7-Tage-Toxizität wird nach einmaliger Applikation per os an der weißen nüchternen NMRI-Maus bestimmt. Die Berechnung der LD<sub>50</sub>-Werte erfolgt über EDV durch eine Probitanalyse (L.Cavalli-Sforza, Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart (1964), Grundbegriffe der Biometrie, S. 153 ff.).

#### 2. Prüfung am Indomethacinulcus der Ratte

(Modifizierte Versuchsanordnung nach U. Jahn und

R.W.Adrian, Arzneim.Forsch. (Drug Res.) 19, (1969), S.36).

150 mg/kg der Prüfsubstanz werden mindestens 6 männlichen Ratten von 170 bis 220 g Körpergewicht in einem Volumen von

0,5 ml Suspensionsmedium/100 g Tiergewicht per os appliziert. Die Tiere der Kontrollgruppe erhalten das entsprechende Volumen des Suspensionsmediums. Eine Stunde nach der Applikation werden den Ratten 20 mg/kg Indomethacin oral in 0,5 ml Suspensionsmedium/100 g Tiergewicht zur Erzeugung von Ulzera verabreicht. Die Tiere werden 24 h nach der Indomethacin-Applikation getötet.

Die Auswertung erfolgt modifiziert nach O. Münchow, (Arzneim.Forsch. (Drug Res.) 4, (1954) S. 341-344). Es werden Mittelwert und Standardabweichung der Ulkuszahlen berechnet und anschließend die Hemmwirkung von Test- und Standardsubstanz in Prozent gegenüber der Kontrolle bestimmt.

### 3. Wirkung auf die Magensekretion der narkotisierten Ratte (pH-Messung).

Für die Untersuchung der Substanzwirkung auf die Magensekretion wird die modifizierte Versuchsanordnung nach M.N. Ghosh und H.O.Schild (Brit. J. Pharmacol. 13, (1958) S.54) benutzt. Die Untersuchung wird an narkotisierten (Urethan-Narkose) männlichen Ratten im Gewicht von 200 bis 230 g durchgeführt. Hierfür werden die Rattenmägen über einen Kardial- und Pylorus-Katheter mit 1 ml/min. einer n/4000 Natriumhydroxidlösung perfundiert. Die pH-Werte des Perfusates, das den Magen über den Pylorus-Katheter verläßt, werden mit Einstab-Meßketten gemessen und fortlaufend registriert.

Zur Kontrollwertbestimmung erfolgt nach einer Vorlaufzeit von 20 Minuten eine intraperitoneale Applikation von 10 mg/kg Acetylcholin. Der Kontrollwert wird gleich 100 gesetzt. Nach Wiedererreichen der Ausgangsbasis wird die

Testsubstanz intraduodenal appliziert.

Zur Auswertung wird das Flächen-Integral numerisch mit Hilfe der Simpsonschen Regel ermittelt. Die Sekretionshemmung ergibt sich aus der Differenz zwischen den Flächen vor und nach Substanzgabe.

Z.B. wurden folgende neue Verbindungen nach den beschriebenen Methoden untersucht:

1.  $N_1$ -Acetyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
2.  $N_1$ -Hexanoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
3.  $N_1$ -Hexadecanoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
4.  $N_1$ -Cyclopropylcarbonyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
5.  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl - $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
6.  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
7.  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -propyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
8.  $N_1$ -Phenacetyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan



9.  $N_1$ -Cinnamoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
10.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxycinnamoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
11.  $N_1$ -Picolinoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
12.  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(3,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
13.  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -methoxyäthyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.

Als Standard-Substanzen dienten:

- A) Atropinsulfat
- B) Sucus liquiritiae

Die nachfolgende Tabelle 1 enthält die gefundenen Werte. Aus ihnen geht eindeutig hervor, daß die erfindungsgemäßen Substanzen bei fehlender Magensekretionshemmung eine gute Ulkuswirkung aufweisen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Salze lassen sich in bekannter Weise in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen, z.B. in Lösungen, Suppositorien, Tabletten, Kapseln oder Dragées, einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt für Erwachsene bei oraler Applikation 50 bis 150 mg und die Tagesdosis 150 bis 450 mg.

2720915<sup>^</sup>25  
- 25 -Tabelle 1

Nr.	LD <sub>50</sub> p.o. (mg/kg)	Indomethacinulkus		Magensekretionshemmung	
		Dosis p.o. (mg/kg)	% Hemmung	Dosis p.o. (mg/kg)	% Hemmung
1	2260	150	33	300	0
2	4320	150	44	300	0
3	> 6810	150	40	300	0
4	> 1470	147	36	300	0
5	3200	150	47	300	0
6	> 1470	150	40	300	0
7	> 1470	150	34	300	0
8	3860	75	26	300	0
9	> 6810	68	32	300	0
10	> 6810	75	32	300	0
11	3300	68	71	300	0
12	> 1470	75	29	300	0
13	> 1470	75	35	300	0
A	721	12	26	0,5 i.p.*)	100
B	> 10000	150	13	300	0

\*) Atropin zeigt bei niedriger Dosierung bereits eine starke Hemmung der Magensekretion, aber hat hierbei keinen ausreichenden Effekt auf das Magengeschwür; eine höhere Dosis ist wegen der bekannten Nebenwirkungen nicht indiziert.

809847/0070

Die nachstehenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

### Beispiel 1

27,0 g N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>1</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan (IIa) werden in 300 ml Chloroform gelöst. Zu der Lösung werden 16,5 g Triäthylamin zugegeben. Anschließend werden 15,4g Acetanhydrid in 50 ml Chloroform bei Raumtemperatur zugetropft. Nach 15-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und gut durchgemischt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird ein öliger Rückstand gewonnen, der aus Äthylacetat/Äther kristallisiert. Man erhält 19,1 g N<sub>1</sub>-Acetyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt von 73 - 74°C.

IR-Spektrum (KBr): 1637 cm<sup>-1</sup> (-CONH-)

### Beispiel 2

Wird die Verbindung (IIa) gemäß Beispiel 1 mit der entsprechenden Menge Propionsäureanhydrid versetzt, so erhält man N<sub>1</sub>-Propionyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 75 - 77°C.

### Beispiel 3

Wird die Verbindung (IIa) gemäß Beispiel 1 mit der entsprechenden Menge Buttersäureanhydrid umgesetzt, so erhält man N<sub>1</sub>-Butyryl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 55 - 56°C.

Beispiel 4

Wird anstelle (IIa) das  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan (IIb) mit der entsprechenden Menge Buttersäureanhydrid entsprechend Beispiel 1 umgesetzt, so erhält man  $N_1$ -Butyryl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 59 - 60°C.

Beispiel 5

Wird die Verbindung (IIb) mit der entsprechenden Menge Isobuttersäureanhydrid gemäß Beispiel 1 umgesetzt, so erhält man  $N_1$ -Isobutyryl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 110 - 112°C.

Beispiel 6

Wird die Verbindung (IIb) gemäß Beispiel 1 mit der entsprechenden Menge Valeriansäureanhydrid umgesetzt, so erhält man  $N_1$ -Valeryl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan als Öl.

Beispiel 7

Wird die Verbindung (IIa) gemäß Beispiel 1 mit der entsprechenden Menge Hexansäureanhydrid umgesetzt, so erhält man  $N_1$ -Hexanoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan als Öl.

Beispiel 8

50,0 g  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan (IIc), gelöst in 500 ml Chloroform, werden mit 25,7 g Triäthylamin versetzt. Anschließend werden bei Raumtemperatur unter Rühren 24,8 g n-Butyrylchlorid zugetropft. Nach 16 Stunden wird die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und gut durchgemischt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird ein öliger Rückstand gewonnen, der aus Äthylacetat/Petroläther kristallisiert. Es werden 45 g  $N_1$ -Butyryl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 72 - 73°C gewonnen.

Beispiel 9

Entsprechend Beispiel 8 wird  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan (IIa) mit der entsprechenden Menge 3,3-Dimethylacrylsäurechlorid zu  $N_1$ -(3,3-Dimethylacryloyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 75 - 77°C umgesetzt.

Beispiel 10

Entsprechend Beispiel 8 wird  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan (IIa) mit der entsprechenden Menge Pivaloylchlorid zu  $N_1$ -(2,2-Dimethylpropionyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 79 - 80°C umgesetzt.

Beispiel 11

Entsprechend Beispiel 8 wird die Verbindung (IIc) mit der entsprechenden Menge Isovalerylchlorid zu N<sub>1</sub>-Isovaleryl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 80 - 82°C umgesetzt.

Beispiel 12

Entsprechend Beispiel 8 wird die Verbindung (IIc) mit der entsprechenden Menge Hexanoylchlorid zu N<sub>1</sub>-Hexanoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 79 - 80°C umgesetzt.

IR-Spektrum (KBr): 1634 cm<sup>-1</sup> (-CONH-).

Beispiel 13

Entsprechend Beispiel 8 wird die Verbindung N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>1</sub>-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan (IIb) mit der entsprechenden Menge Capronsäurechlorid zu N<sub>1</sub>-Hexanoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 46 - 49°C umgesetzt.

IR-Spektrum (KBr): 1642 cm<sup>-1</sup> (-CONH-).

Beispiel 14

Wird die Verbindung (IIb) mit Diäthylacetylchlorid entsprechend Beispiel 8 umgesetzt, so erhält man N<sub>1</sub>-Diäthylacetyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 91 - 92°C.

#### Beispiel 15

Wird die Verbindung (IIc) mit n-Heptanoylchlorid entsprechend Beispiel 8 umgesetzt, so erhält man N<sub>1</sub>-Heptanoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 70 - 71°C.

#### Beispiel 16

21,5 g der Verbindung (IIc) werden in 250 ml Benzol gelöst. Nach Zugabe von 15 ml Pyridin werden 16,3 g Capryloylchlorid zugefügt. Nach 15-stündigem Stehen können nach Aufarbeitung der Reaktionsmischung entsprechend Beispiel 1 20,4g N<sub>1</sub>-Capryloyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 55 - 56°C aus Hexan gewonnen werden.

#### Beispiel 17

Wird die Verbindung (IIb) entsprechend Beispiel 8 mit 2-Äthylhexanoylchlorid umgesetzt, so erhält man N<sub>1</sub>-(2-Äthylhexanoyl)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 73 - 75°C.

#### Beispiel 18

Eine Lösung von 21,5 g N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>1</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan (IIc) in 15 ml Pyridin und 250 ml Methylenchlorid wird mit 17,7g Pelargonsäurechlorid unter Rühren tropfenweise versetzt. Zunächst beläßt man die Reaktionslösung 6 Stunden bei Raumtemperatur, erwärmt dann 2 Stunden auf 40 - 45°C. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erhält man ein Rohöl, das nach Filtration über Aluminiumoxid

der Aktivitätsstufe II mit Toluol/Chloroform ein Öl ergibt, das aus Äther/Hexan kristallisiert. Es werden 16,9 g N<sub>1</sub>-Nonanoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 62 - 64°C erhalten.

#### Beispiel 19

Wird die Verbindung (IIc) entsprechend Beispiel 18 mit Palmitinsäurechlorid umgesetzt, so erhält man N<sub>1</sub>-Hexadecanoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 78°C.

#### Beispiel 20

Wird die Verbindung (IIc) entsprechend Beispiel 12 mit Stearinsäurechlorid umgesetzt, so erhält man N<sub>1</sub>-Octadecanoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 52 - 53°C.

#### Beispiel 21

9 g N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>1</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan (IIa) werden mit 150 ml Äthylacetat 8 Stunden im Autoklaven bei 130°C erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohöl durch Säulenchromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> der Aktivitätsstufe II unter Verwendung von Methylenchlorid gereinigt. Man erhält nach Kristallisation aus Äthylacetat/Äther 6,8 g N<sub>1</sub>-Acetyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 73 - 74°C.



Beispiel 22

In Abänderung des Beispiels 21 wird die Verbindung (IIa) mit 150 ml Äthylacetat 8 Stunden im Autoklaven bei 130°C erhitzt, wobei 2 g Aluminiumisopropylat zugesetzt werden. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, das Rohöl in 150 ml Äthanol gelöst und unter Rühren bei 60°C mit 50 ml 10%-iger wäßriger Natriumhydroxidlösung behandelt. Nach 1,5 Stunden wird das Äthanol im Vakuum abdestilliert. Aus dem Rückstand werden durch Kristallisation aus Äthylacetat/Äther 7,1 g N<sub>1</sub>-Acetyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 73 - 74°C gewonnen.

Beispiel 23

Wird die Verbindung (IIa) entsprechend Beispiel 8 mit Hepten-6-säurechlorid umgesetzt, erhält man N<sub>1</sub>-(6-Heptenoyl)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan als Öl.

Beispiel 24

11,2 g Sorbinsäure, gelöst in 150 ml Chloroform, werden mit 11,6 g Triäthylamin und 11,9 g Chlorameisensäureäthylester bei 0 - 5°C versetzt. Nach 30 Minuten wird auf -10°C gekühlt und von IIa 18 g, gelöst in 200 ml Chloroform, zugegeben. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung entsprechend Beispiel 1 aufgearbeitet. Es werden nach Kristallisation in Aceton/Petroläther 15 g N<sub>1</sub>-(2,4-Hexadienoyl)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit einem Schmelzpunkt von 187 - 189°C erhalten.

Beispiel 25

Wird die Verbindung (II a) entsprechend Beispiel 8 mit Sorbinsäurechlorid umgesetzt, erhält man N<sub>1</sub>-(2,4-Hexadienoyl)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 187 - 189°C.

Beispiel 26

Wird die Verbindung (IIa) entsprechend Beispiel 24 mit dem gemischten Anhydrid der trans-3-Hexensäure umgesetzt, erhält man N<sub>1</sub>-(3-Hexenoyl)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan als Öl.

Beispiel 27

19 g der Verbindung (IIa) werden mit 11,6 g Triäthylamin in 150 ml Chloroform gelöst und bei Raumtemperatur mit 11 g Cyclopropylcarbonsäurechlorid umgesetzt. Nach 10-stündigem Stehen wird entsprechend Beispiel 1 aufgearbeitet. Es werden 23 g N<sub>1</sub>-Cyclopropylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 86 - 88°C aus Aceton/Petroläther erhalten.

IR-Spektrum (KBr): 1645 cm<sup>-1</sup> (-CONH-).

Beispiel 28

Wird die Verbindung (IIa) entsprechend Beispiel 27 mit Cyclobutylcarbonsäurechlorid umgesetzt, erhält man N<sub>1</sub>-Cyclobutylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan als Öl.

Beispiel 29

Die Verbindung (IIa) wird entsprechend Beispiel 27 mit Cyclopentylcarbonsäurechlorid zu N<sub>1</sub>-Cyclopentylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 88 - 90°C umgesetzt.

Beispiel 30

Die Verbindung (IIb) wird entsprechend Beispiel 27 mit Cyclopentylcarbonylchlorid in N<sub>1</sub>-Cyclopentylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 90 - 92°C übergeführt.

Beispiel 31

Die Verbindung (IIc) wird entsprechend Beispiel 8 mit Cyclopentylcarbonsäurechlorid in N<sub>1</sub>-Cyclopentylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 94 - 96°C übergeführt.

Beispiel 32

Entsprechend Beispiel 27 werden 25 g 3-Anilino-2-hydroxy-1-aminopropan in 350 ml Chloroform gelöst, mit 16,6 g Triäthylamin und anschließend mit 22,1 g Cyclohexylcarbonsäurechlorid versetzt. Es werden 27 g N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 149 - 150°C aus Äthanol kristallisiert erhalten.

Beispiel 33

19 g  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan (IIa) werden entsprechend Beispiel 27 mit 15,5 g Cyclohexylcarbonsäurechlorid umgesetzt. Nach 12-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Reaktionsprodukt entsprechend Beispiel 1 aufgearbeitet. Es werden 25,8 g  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan kristallin aus Benzol/Petroläther erhalten mit Schmelzpunkt 83 - 85°C. IR-Spektrum (KBr): 1642  $\text{cm}^{-1}$  (-CONH-).

Beispiel 34

In Abänderung des Beispiels 33 werden 19 g der Verbindung (IIa) in 150 ml Pyridin gelöst. In die eisgekühlte Lösung werden 15,5 g Cyclohexylcarbonsäurechlorid getropft. Nach 12-stündiger Reaktionszeit ist die Ausbeute an isoliertem  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan 25 g. Der Schmelzpunkt ist 83 - 85°C.

Beispiel 35

In Abänderung des Beispiels 33 werden 9 g der Verbindung (IIa) in 200 ml Benzol gelöst und 10 ml Cyclohexylcarbonylchlorid zugegeben. Nach 4-stündigem Erhitzen unter Rückfluß werden 50 ml 10%-ige wäßrige Natriumhydroxidlösung zugegeben und 1 Stunde bei etwa 60°C gerührt. Nach Aufarbeitung entsprechend Beispiel 1 werden 11 g  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 83 - 85°C erhalten.

- 25<sup>36</sup> -Beispiel 36

In Abänderung des Beispiels 33 werden 12,8 g Cyclohexylcarbonsäure in 300 ml Chloroform gelöst. Nach Zugabe von 11,1 g Triäthylamin werden bei 0 - 5°C 11,9 g Chlorameisensäureäthylester zugesetzt. Nach 30 Minuten wird auf -10°C abgekühlt und eine Lösung von 18 g der Verbindung (IIa) in 200 ml Chloroform zugefügt. Nach 2-stündigem Stehen bei 0 - 5°C wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet. Die Ausbeute an N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan beträgt 20,4 g; Schmelzpunkt 83 - 85°C.

Beispiel 37

7,8 g des nach Beispiel 32 erhaltenen N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropans werden in 54 ml Ameisensäure mit 27 ml 36%-iger wäßriger Formalinlösung 3 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Zur Aufarbeitung gießt man auf Eis. Die mit verdünnter Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellte Lösung wird mit Chloroform extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung, wie in Beispiel 1 beschrieben, erhält man 6,2 g N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan, Schmelzpunkt 83 - 85°C.

Beispiel 38

2,3 g des nach Beispiel 32 erhaltenen N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropans werden in 30 ml Dioxan mit 2,5 g Natriumbicarbonat in 5 ml Wasser und 2,7 ml Dimethylsulfat 30 Minuten bei 60°C gerührt. Man versetzt mit 5 ml 10%-iger Natriumhydroxidlösung und beläßt die Temperatur weitere 10 Minuten. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und die Substanz, wie in Beispiel 1 beschrieben, aus Chloroform isoliert. Durch Kristallisation werden

1,6 g  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt  $83 - 85^\circ\text{C}$  erhalten.

#### Beispiel 39

Wird  $N_1$ -(2-Methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Cyclohexylcarbonsäurechlorid entsprechend Beispiel 32 umgesetzt, erhält man  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -(2-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt  $100 - 103^\circ\text{C}$ .

#### Beispiel 40

Wird  $N_1$ -(3-Methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Cyclohexylcarbonsäurechlorid entsprechend Beispiel 32 umgesetzt, erhält man  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -(3-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt  $142 - 145^\circ\text{C}$ .

#### Beispiel 41

Wird  $N_1$ -(2-Chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Cyclohexylcarbonsäurechlorid entsprechend Beispiel 32 umgesetzt, erhält man  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -(2-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt  $87 - 89^\circ\text{C}$ .

#### Beispiel 42

Wird  $N_1$ -(4-Bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Cyclohexylcarbonsäurechlorid entsprechend Beispiel 32 umgesetzt, erhält man  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt  $148 - 150^\circ\text{C}$ .

Beispiel 43

Wird  $N_1$ -(3-Chlor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Cyclohexylcarbonsäurechlorid entsprechend Beispiel 32 umgesetzt, erhält man  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -(3-chlor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 124 - 126°C.

Beispiel 44

Wird  $N_1$ -(2,6-Dimethylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Cyclohexylcarbonsäurechlorid entsprechend Beispiel 32 umgesetzt, erhält man  $N_1$ -Cyclohexylcarbonyl- $N_2$ -(2,6-dimethylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 100 - 101°C.

Beispiel 45

Wird Cyclohexylcarbonsäurechlorid entsprechend Beispiel 32 mit

- a)  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -(4-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan,
- b)  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -(3-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan,
- c)  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan,
- d)  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan,
- e)  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -(4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan,
- f)  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -(3,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan,
- g)  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -(3,4-dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan,
- h)  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -(4-isopropylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan,
- i)  $N_1$ -Äthyl- $N_1$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan,
- k)  $N_1$ -Propyl- $N_1$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan,
- l)  $N_1$ -Isopropyl- $N_1$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan oder
- m)  $N_1$ -Methoxyäthyl- $N_1$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan.

umgesetzt, so erhält man

- a) N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 110 - 113°C,
- b) N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(3-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 121 - 123°C,
- c) N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 112 - 117°C,
- d) N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 105 - 106°C,
- e) N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 95 - 98°C,
- f) N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(3,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 136 - 138°C,
- g) N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 104 - 105°C,
- h) N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-isopropylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 107 - 108°C.
- i) N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-äthyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 87 - 89°C,
- k) N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-propyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 84 - 85°C,
- l) N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-isopropyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 80 - 82°C oder
- m) N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methoxyäthyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 118 - 120°C.

#### Beispiel 46

Entsprechend den Versuchsbedingungen des Beispiels 38 werden 3,8 g N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan in 30 ml Dioxan mit 4,1 g Natriumbicarbonat in 6,9 ml Wasser nach Zugabe von 6,0 ml Diäthylsulfat 30 Minuten auf 60°C erwärmt. Das wie in Beispiel 38 isolierte Rohöl ergibt



nach Reinigung über präparative Schichtchromatographie (Kieselgelplatten PF - 254, Fa. Merck, mit Chloroform/Äthylacetat/Äthanol 70/70/30 als Laufmittel) 2,1 g aus Cyclohexan kristallisierendes N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-äthyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 87 - 89°C.

#### Beispiel 47

Durch Umsetzung von N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>1</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan (IIa) mit 1-Methyl-cyclohexylcarbonsäurechlorid entsprechend Beispiel 32 erhält man N<sub>1</sub>-(1-Methylcyclohexylcarbonyl)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 83 - 85°C.

#### Beispiel 48

Wird die Verbindung (IIa) mit Cyclohexylacetylchlorid entsprechend Beispiel 32 umgesetzt, erhält man N<sub>1</sub>-Cyclohexylacetyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 100 - 101°C.

#### Beispiel 49

Wird N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>1</sub>-(3,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Cyclohexylacetylchlorid entsprechend Beispiel 32 umgesetzt, so erhält man N<sub>1</sub>-Cyclohexylacetyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(3,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 118 - 121°C.

Beispiel 50

Wird  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan (IIa) mit (3-Cyclohexen-1-yl)-carbonylchlorid entsprechend Beispiel 32 umgesetzt, so erhält man  $N_1$ -(3-Cyclohexen-1-yl-carbonyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 87 - 88°C.

Beispiel 51

Wird die Verbindung (IIa) mit Cycloheptylcarbonsäurechlorid entsprechend Beispiel 32 umgesetzt, erhält man  $N_1$ -Cycloheptyl-carbonyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 89 - 91°C.

Beispiel 52

Wird die Verbindung (IIa) mit 1-Adamantylcarbonylchlorid entsprechend Beispiel 32 umgesetzt, erhält man  $N_1$ -(1-Adamantyl-carbonyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 120 - 122°C.

Beispiel 53

Wird die Verbindung (IIa) mit 1-Adamantylacetylchlorid entsprechend Beispiel 32 umgesetzt, erhält man  $N_1$ -(1-Adamantyl-acetyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 143 - 144°C.

Beispiel 54

Wird die Verbindung (IIc) mit 1-Adamantylacetylchlorid entsprechend Beispiel 32 umgesetzt, so erhält man nach Isolierung

42  
- 31 -

und anschließender Überführung in das Hydrochlorid das N<sub>1</sub>-(1-Adamantylacetyl)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropanhydrochlorid mit Schmelzpunkt 166 - 170°C.

#### Beispiel 55

Setzt man Phenacetylchlorid entsprechend Beispiel 8 mit

- a) N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>1</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan (IIa),
- b) N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>1</sub>-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan (IIb) oder
- c) N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>1</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan (IIc)

um, so erhält man

- a) N<sub>1</sub>-Phenacetyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 82 - 84°C,
- b) N<sub>1</sub>-Phenacetyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 84 - 86°C oder
- c) N<sub>1</sub>-Phenacetyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 88 - 90°C.

#### Beispiel 56

In Abänderung des Beispiels 55a werden 3,6 g N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>1</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan (IIa) mit 3,2 g Phenacetylchlorid in 80 ml Benzol vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird nach Zugabe von 50 ml 10%-iger wäßriger Natriumhydroxidlösung eine Stunde bei etwa 60°C gut durchgemischt. Nach Aufarbeitung entsprechend Beispiel 1 lassen

-32-

809847/0070

nach Abziehen der getrockneten Lösung 3,7 g kristallines N<sub>1</sub>-Phenacetyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 82 - 84°C aus Aceton/Äther erhalten.

#### Beispiel 57

In Abänderung des Beispiels 55c erhitzt man 7,5 g Phenylelessigsäuremethylester mit 10,7 g der Verbindung (IIc) in 100 ml Toluol sechs Stunden unter Rückfluß. Die erkaltete Lösung wird mit Wasser versetzt und gut durchgemischt. Dabei fällt nicht umgesetzte Verbindung (IIc) aus und wird durch Filtrieren abgetrennt. Aus der organischen Phase des Filtrats werden nach Aufarbeitung wie in Beispiel 8 und anschließender Kristallisation aus Aceton/Petroläther 4,0 g N<sub>1</sub>-Phenacetyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 88 - 90°C erhalten.

#### Beispiel 58

Setzt man 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid entsprechend Beispiel 8 mit der Verbindung (IIc) um, erhält man N<sub>1</sub>-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan, dessen p-Toluolsulfonat einen Schmelzpunkt von 170 - 172°C hat.

#### Beispiel 59

Setzt man Cinnamoylchlorid entsprechend Beispiel 55 mit den Verbindungen (IIa), (IIb) oder (IIc) um, erhält man

- a) N<sub>1</sub>-Cinnamoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 121 - 123°C,

- b) N<sub>1</sub>-Cinnamoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 116 - 118°C oder
- c) N<sub>1</sub>-Cinnamoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 114 - 115°C.

#### Beispiel 60

Entsprechend Beispiel 8 erhält man durch Umsetzung von 3,4-Dimethoxycinnamoylchlorid und Verbindung (IIc) das N<sub>1</sub>-(3,4-Dimethoxycinnamoyl)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 119 - 123°C.

#### Beispiel 61

Zu einer Lösung von 23,0 g N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>1</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan (IIc) und 12,1 ml Triäthylamin in 200 ml Chloroform werden bei Raumtemperatur unter Rühren 15,3 g Nicotinoylchlorid in 50 ml Chloroform zugetropft. Die Reaktionslösung wird nach 16 Stunden mit Wasser versetzt und gut durchmischt, anschließend die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtrieren und Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhaltene ölige Rückstand kristallisiert aus Benzol. Man erhält 26,5 g N<sub>1</sub>-Nicotinoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan vom Schmelzpunkt 112 - 114°C.

#### Beispiel 62

Wird die Verbindung (IIc) entsprechend Beispiel 55 mit Isonicotinoylchlorid umgesetzt, erhält man nach Überführung des isolierten Amides in das Hydrochlorid N<sub>1</sub>-Isonicotinoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropanhydrochlorid mit Schmelzpunkt 180 - 182°C.

### Beispiel 63

13,5 g Picolinsäure werden in 250 ml Chloroform und 15 ml Triäthylamin gelöst und bei 0 - 5°C mit 12 ml Chlorameisensäureäthylester versetzt. Nach 30 Min. wird auf -10°C abgekühlt und eine Lösung von 21,5 g N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>1</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan (IIc) in 200 ml Dimethylformamid zugegeben. Man läßt die Temperatur wieder auf 0 - 5°C ansteigen. Nach 2 Stunden wird die Lösung im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Chloroform gelöst und entsprechend aufgearbeitet. Durch Kristallisation des isolierten Rohöls aus Benzol werden 22 g N<sub>1</sub>-Picolinoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 106 - 107°C erhalten.

### Beispiel 64

Wird Furoylchlorid entsprechend Beispiel 8 mit

- N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>1</sub>-(2-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan,
- N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>1</sub>-(3-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan,
- N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>1</sub>-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan,
- N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>1</sub>-(3,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan oder
- N<sub>1</sub>-(2-Methoxyäthyl)-N<sub>1</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan

umgesetzt, erhält man

- N<sub>1</sub>-Furoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(2-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan als Öl,
- N<sub>1</sub>-Furoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(3-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 86 - 88°C,
- N<sub>1</sub>-Furoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 81 - 83°C,
- N<sub>1</sub>-Furoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(3,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 73 - 77°C oder
- N<sub>1</sub>-Furoyl-N<sub>2</sub>-(2-methoxyäthyl)-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 106 - 108°C.

Beispiel 65

Zu einer Lösung von 39,5 g 2-Phenyl-5-chlormethyloxazolidin in 150 ml Chloroform und 16 ml Pyridin werden bei  $-40^{\circ}\text{C}$  15,7 g Acetylchlorid tropfenweise unter Rühren gegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach 14 h Reaktionszeit werden 100 ml konzentrierte Salzsäure zugefügt. Nach gutem Durchmischen wird die abgetrennte wäßrige Phase mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt und mit Natriumchlorid gesättigt. Durch Extraktion mit Methylenchlorid erhält man nach Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels 19,7 g N-Acetyl-2-hydroxy-3-chlor-1-aminopropan als Öl, das ohne weitere Reinigung weiter verarbeitet werden kann.

15 g des N-Acetyl-2-hydroxy-3-chlor-1-aminopropans werden zu 6,1 g gepulvertem Kaliumhydroxid in 200 ml Dioxan gegeben. Nach Zugabe von 14 g 4-Chloranilin wird 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird filtriert und im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen. Der ölige Rückstand wird in wenig Äthanol aufgenommen. Nach Zusatz von Äther kristallisieren 8 g  $\text{N}_1$ -Acetyl- $\text{N}_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt  $123 - 124^{\circ}\text{C}$ .

Beispiel 66

In Abänderung des Beispiels 65 werden 4,7 g N-Acetyl-2-hydroxy-3-chlor-1-aminopropan mit 4,0 g 4-Chloranilin in 50 ml Isopropanol gelöst und mit 10 ml 30%-iger wäßriger Natriumhydroxidlösung 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit Toluol, trennt die organische Phase ab, wäscht diese mit Wasser und trocknet sie über Natriumsulfat. Nach Filtrieren und Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum

47  
- 36 -

wird ein öliger Rückstand erhalten. Dieser wird mit Äther digeriert, um nicht umgesetztes 4-Chloranilin abzutrennen. Es kristallisieren, wie im Beispiel 65 beschrieben, 3,0 g  $N_1$ -Acetyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 123 - 124°C aus Äthanol/Äther.

#### Beispiel 67

6,8 g des nach Beispiel 65 erhaltenen  $N_1$ -Acetyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropans werden in 54 ml Ameisensäure mit 27 ml 36%-iger wäßriger Formalinlösung 3 h auf dem Wasserbad erhitzt. Zur Aufarbeitung gießt man auf Eis. Die mit verdünnter Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellte Lösung wird mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird ein öliger Rückstand gewonnen, der aus Äthylacetat/Äther kristallisiert. Man erhält 4,8 g  $N_1$ -Acetyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 85 - 86°C.

#### Beispiel 68

3,0 g des nach Beispiel 65 gewonnenen  $N_1$ -Acetyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropans werden in 45 ml Dioxan mit 3,7 g Natriumbicarbonat in 7,5 ml Wasser und 4,1 ml Dimethylsulfat 30 min. bei 60°C gerührt. Man versetzt mit 10 ml 10%-iger Natriumhydroxidlösung und beläßt die Temperatur weitere 10 min. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und die Substanz in Chloroform aufgenommen. Nach Aufarbeitung entsprechend Beispiel 65 erhält man 2,0 g  $N_1$ -Acetyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 85 - 86°C.

-37-

809847/0070



Beispiel 69

Werden 19,8 g 2-Phenyl-5-chlormethyl-oxazolidin entsprechend Beispiel 65 mit 14,7 g Cyclohexylcarbonylchlorid in 8 ml Pyridin und 100 ml Chloroform umgesetzt, so erhält man nach Kristallisation aus Äther/Petroläther 14,0 g N-Cyclohexylcarbonyl-2-hydroxy-3-chlor-1-aminopropan mit Schmelzpunkt 90 - 91°C.

4,4 g des auf diese Weise erhaltenen Amids werden entsprechend Beispiel 65 mit 2,2 g Anilin in 50 ml Dioxan unter Zusatz von 1,3 g Kaliumhydroxid umgesetzt. 3,0 g N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 149 - 150°C werden aus Äthanol kristallin erhalten.

Beispiel 70

1 g N-Methylanilin werden mit 2,0 g N-Cyclohexylcarbonyl-2-hydroxy-3-chlor-1-aminopropan 2 h auf 130°C erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird in Chloroform gelöst und mit verdünnter wäßriger Natriumhydroxidlösung gewaschen. Nach Aufarbeitung wie in Beispiel 65 wird ein Rohöl erhalten, das durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe II mit Toluol/Methylenchlorid gereinigt wird. Aus Äthylacetat werden 1,4 g N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 83 - 85°C erhalten.

Beispiel 71

In Abänderung des Beispiels 70 werden 2,2 g N-Cyclohexylcarbonyl-2-hydroxy-3-chlor-1-aminopropan und 1,3 g N-Methylanilin mit 0,7 g Kaliumhydroxid in 50 ml Dioxan entsprechend Beispiel 69 umgesetzt. Es werden 2,3 g N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-

N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 83 - 85°C aus Benzol/Petroläther erhalten.

#### Beispiel 72

Wird N-Cyclohexylcarbonyl-2-hydroxy-3-chlor-1-aminopropan entsprechend Beispiel 65 mit 3-Chlor-2-methylanilin umgesetzt, so erhält man N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-(3-chlor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt 122 - 123°C.

#### Beispiel 73

6,0 g N-Cyclohexylcarbonyl-2-hydroxy-3-chlor-1-aminopropan werden in 80 ml Äther mit 1,8 g gepulvertem Kaliumhydroxid 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von Natriumsulfat wird die Lösung filtriert und im Vakuum eingeengt. Beim Abkühlen kristallisieren 4,5 g N-Cyclohexylcarbonyl-2,3-epoxy-1-aminopropan mit Schmelzpunkt 78 - 80°C. 2,5 g des auf diese Weise hergestellten Epoxids werden mit 1,5 g N-Methylanilin und 0,8 g Eisessig 5 h auf 60°C erwärmt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in Chloroform gelöst, mit wässriger Natriumhydroxidlösung gewaschen und, wie in Beispiel 64 beschrieben, aufgearbeitet. Aus Äthylacetat werden 2,6 g N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan kristallin vom Schmelzpunkt 83 - 85°C erhalten.

#### Beispiel 74

In Abänderung des Beispiels 73 werden 1,8 g N-Cyclohexylcarbonyl-2,3-epoxy-1-aminopropan mit 1,1 g N-Methylanilin in

50 ml Isopropanol 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum werden entsprechend dem vorhergehenden Beispiel 1,6 g aus Äthylacetat kristallisiertes N<sub>1</sub>-Cyclohexylcarbonyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan vom Schmelzpunkt 83 - 85°C erhalten.

#### Beispiel 75

Entsprechend Beispiel 65 erhält man aus 2-Phenyl-5-chlormethyl-oxazolin mit 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid das N-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-3-chlor-2-hydroxy-1-aminopropan mit Schmelzpunkt 128 - 130°C. Hieraus läßt sich entsprechend Beispiel 73 in Benzol/Tetrahydrofuran N-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-2,3-epoxy-1-aminopropan vom Schmelzpunkt 71 - 74°C herstellen.

5,2 g der vorstehend beschriebenen Epoxyverbindung werden mit 1,2 g Essigsäure und 2,9 g N-methyl-4-chloranilin 5 h auf 60°C erwärmt. Nach Aufarbeitung wie in Beispiel 74 erhält man ein Öl, das nach Umsetzung mit p-Toluolsulfonsäure und nach Digerieren mit Petroläther als Salz der p-Toluolsulfonsäure aus Aceton kristallisiert. Es werden 6,0 g N<sub>1</sub>-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan-p-Toluolsulfonat vom Schmelzpunkt 170 - 172°C erhalten.

#### Beispiel 76

Entsprechend Beispiel 65 erhält man aus 9,1 g N-Furoyl-2-hydroxy-3-chlor-1-aminopropan (Schmelzpunkt 73 - 74°C) mit 2,6 g Kaliumhydroxid in 130 ml Tetrahydrofuran 7,0 g N-Furoyl-2,3-epoxy-1-aminopropan, das ohne Reinigung als Rohöl weiter

-40-

809847/0070

mit 4,6 g 3-Fluoranilin und 2,7 g Essigsäure umgesetzt wird. Nach der Aufarbeitung erhält man 4,6 g  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -(3-fluoranilin)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan als Öl.

#### Beispiel 77

4,5 g  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -(3-fluoranilin)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan werden entsprechend Beispiel 67 in 31 ml Ameisensäure mit 15,5 ml 36%-iger wäßriger Formalinlösung 3 h auf dem Wasserbad erhitzt und wie in Beispiel 67 aufgearbeitet. Man erhält 2,2 g  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(3-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan vom Schmelzpunkt 86 - 88°C aus Isopropanol/Äther kristallisiert.

Die Beispiele 75 bis 77 zeigen, daß man nach dem 2. Verfahrensweg ebenfalls sämtliche neuen 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane der allgemeinen Formel I herstellen kann.